

A menopauzális hormonterápia cardiovascularis hatásai

Paragh György, Harangi Mariann

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF MENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPY

A menopauzát követő években a nőknél meredeken növekszik a cardiovascularis megbetegedések előfordulási gyakorisága. A hormonpótló terapia az ösztrogén pótlását jelenti, amely enyhíti a posztmenopauzális tüneteket, és visszafordítja a kalcium- és lipidanyagcserében bekövetkező változásokat. Emellett az ösztrogén több támadásponton is gátolja a magas vérnyomás kialakulását. A korai megfigyelések azt sugallták, hogy menopauza után lévő nők hormonpótló kezelését követően a cardiovascularis kockázatuk szignifikánsan csökkent. Azonban a primer és szekunder prevenció, randomizált klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a magas kockázati csoportba tartozó nők esetén a hormonpótló kezelés inkább kockázatot, mint hasznot jelent. Az ellentmondások a megfigyelések és a randomizált klinikai tanulmányok eredményei között részben az ismeretlen genetikai háttérnek is betudhatók.

A szerzők összefoglalják az ösztrogénnek a lipidekre, a gyulladásos folyamatokra, a véralvadási paraméterekre, a vérnyomásra és az érfalra gyakorolt hatásait. Ismertetik az ösztrogén hatását befolyásoló genetikai faktorokat és a hormonpótló kezeléssel szembeni ajánlásokat magas kockázati csoportba tartozó nők esetén.

The incidence of coronary heart disease in women rises sharply in the years following menopause. Hormone replacement therapy involves the administration of oestrogen, which provides postmenopausal symptom relief and reverses the changes in calcium and lipid metabolism. Moreover, oestrogen is also postulated to engage multiple mechanisms that defend against hypertension. Early observations suggested that postmenopausal women treated with hormone replacement therapy have significantly reduced cardiovascular risk. However, the results of primary and secondary prevention randomized clinical trials confirmed an increased cardiovascular risk rather than a beneficial effect of hormone replacement therapy in high-risk women. Controversy between results of observational and randomized clinical trials may partly be due to the unexplored genetic background. The authors summarize the effects of oestrogen on lipids, inflammation, haemostatic parameters, blood pressure and vascular wall. Genetic factors that modulate the effect of oestrogen as well as current recommendations on hormone replacement therapy after menopause in high risk women are also presented.

**menopauzális hormonpótló kezelés,
atherosclerosis, hypertonia,
cardiovascularis rizikófaktorok**

**menopausal hormone replacement therapy,
atherosclerosis, hypertension,
cardiovascular risk factors**

dr. Paragh György (levelező szerző/correspondent), dr. Harangi Mariann:
Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/
Debrecen University, Medical and Health Centre;
H-4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: paragh@internal.med.unideb.hu

Érkezett: 2005. július 7. Elfogadva: 2006. január 24.

A cardiovascularis halálozás a fejlett nyugati országokban a vezető halálok. Az utóbbi évek epidemiológiai vizsgálatai hívták fel arra a figyelmet, hogy a cardiovascularis halálozás nemcsak a férfiak, hanem a nők esetében is vezető halálok (1). Ennek hátterében a menopauzát követően kialakult hormonális eltérések állnak, ezért a menopauza után lévő nők cardiovascularis halálozása meredeken emelkedik, és a hetedik-nyolcadik évtizedre eléri a férfiak halálozási gyakoriságát.

A korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a posztmenopauzális hormonpótló kezelés a különböző ösztrogénkészítményekkel, progesztinnel vagy a nélkül, a cardiovascularis halálozást a felére csökkentette (2). Későbbi elemzések azonban arra hívták fel a figyelmet, hogy ezekben a tanulmányokban az összehasonlított csoportok nem voltak azonosak. Így például a hormonkezelésben részesülők általában magasabb iskolai végzettséggel rendelkeztek, a nagyobb jövedelműek közül kerültek ki. Gyakrabban vették igénybe az egészségügyi rendszer nyújtotta lehetőségeket, és a hormonpótló kezelés megkezdésekor is egészségesebbek voltak, mint a hormonpótló kezelésben nem részesült kontrollcsoport tagjai (3). Ezért a későbbiek során olyan elemzéseket végeztek, amelyek az előbb említett szociális és gazdasági helyzetből származó különbségeket is figyelembe vették. Az ezek alapján elvégzett metaanalízisek azt mutatták, hogy a posztmenopauzális hormonkezelés nem csökkenti a cardiovascularis rizikót (4). Az ellentmondás arra készítette az ezzel a területtel foglalkozó orvosokat, hogy randomizált, kontrollált, prospektív tanulmányban próbálják tisztázni a problémát.

Az így elvégzett randomizált, prospektív, kontrollált tanulmányok azt mutatták, hogy a posztmenopauzális hormonpótló kezelés a cardiovascularis kockázat szempontjából nem jelentett hasznot, sőt, a kezelés első és második évében még nagyobb veszélyt is jelentett a kezelésben nem részesültekhez képest (5, 6). Az eredmények későbbi elemzésekor szintén felhívták a figyelmet arra, hogy a korábbi tanulmányok eredményei sem általánosíthatók minden menopauza után lévő nőbetegre, hiszen ezekbe a tanulmányokba főleg idős betegeket vontak be, olyanokat, akik évekig hormonmentesek voltak, és ez az ösztrogénreceptorok és a hormonválasz egyik komponensének eltűnését vagy hiányát okozhatták.

A gyulladásos folyamatok szerepe az atherogenesisben

Az előbb említett tanulmányok hátterének pontosabb megismeréséhez ismernünk kell az atherosclerosis fontosabb elemeit. Mai tudásunk szerint az érlemezés kialakulásának kezdeti lépése az endothel károsodása. A károsodott endothelsejtek felszínén P-szelektin, E-szelektin jelenik meg. Ezeknek a szerepe az, hogy a keringésben lévő monocytákat, neutrophileket, T-lymphocytyákat az endothel adott szakaszához rögzítsék, és elősegítsék azok gyulladással sejtfalba jutását.

RÖVIDÍTÉSEK	
ACE:	angiotenzinkonvertáló enzim.
apoE:	apolipoprotein E.
ARIC:	atherosclerosis risk in communities.
BMI:	body mass index.
CARE:	Cholesterol and Recurrent Events Trial.
CRP:	C-reaktív protein.
EPAT:	Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial.
ERA:	Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial.
HDL:	high-density lipoprotein.
HERS:	Heart Estrogen/Progestin Replacement Study.
ICAM-1:	intercelluláris adhéziós molekula 1.
IL-6:	interleukin 6.
ISZB:	ischaemiás szívbetegség.
LDL:	low-density lipoprotein.
Lp(a):	lipoprotein a.
MCP1:	monocyt chemoattractant protein 1.
NO:	nitrogén-monoxid.
Ox-LDL:	oxidált kis denzitású lipoprotein.
PAI-1:	plazminogénaktivátor-inhibitor.
PEPI:	Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial.
PHOREA:	Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis.
SSA:	szérum-amiloid A.
TNF α :	tumornekrózis-faktor alfa.
VCAM-1:	vascularis adhéziós molekula 1.
WHI:	Women's Health Initiative.

Ezt bizonyítja az is, hogy a P-szelektin gátlása antitesttel vagy a P-szelektin termelődéséért felelős gén deletiójával gyengíti a leukocyták kitapadását az endothelhez, és így gátolja az atheroma kifejlődését az előbb említett sejtekben az adhéziós molekulák, köztük a VCAM-1 (vascularis adhéziós molekula 1), és az ICAM-1 (intercelluláris adhéziós molekula 1) expressziójának csökkenésén keresztül. Ezek elősegítik a gyulladásos sejtek intimába jutását. Ezt bizonyítja, hogy a VCAM-1-hiányos állatokban jelentősen csökken az atherosclerosis.

Az MCP1 (monocyt chemoattractant protein 1) segíti elő a kitapadt sejtek subendothelialis térbe jutását. Az adhézióra és az infiltrációra készítő mediátorokat az endothel- és simaizomsejtek expresszálják a gyulladásos citokinek – interleukin-1, TNF- α (tumornekrózis-faktor α), interferon-8 – hatására. A leukocyták, monocyták a subendothelialis térbe ragadnak, ott aktiválódnak, és önmaguk is gyulladásos citokinek termelnek. Ezek a gyulladásos citokinek parakrin hatás révén tovább fokozzák a gyulladásos sejtek felszaporodását, ezzel felerősítve a gyulladásos választ, másrészt a gyulladásos citokinek közül, főleg az IL-6 (interleukin 6) a keringésbe kerülve fokozza a máj CRP (C-reaktív protein), fibrinogén, Lp(a) (lipoprotein a), PAI-1 (plazminogénaktivátor-inhibitor) termelését (1. ábra). Ezen anyagok termelésének fokozása elősegíti azt, hogy a korábban meglévő lokális, gyulla-

dásos érválasz generalizálódjon, és a CRP hatására más endothelszakaszokon is fokozódjon a VCAM-, az ICAM- és az MCP-expresszió (7) (2. ábra). Ezt bizonyítja az is, hogy a CRP aktiválja a komplement-rendszert. Ezenkívül elősegíti a macrophagok LDL (kis denzitású lipoprotein) -koleszterin felvételét (8). Meg kell jegyezni, hogy a simaizomsejtek és a macrophagok is termelnek CRP-t az atheroscleroticus laesióban. A CRP a komplement mellett helyezkedik el, erősítve a gyulladásos választ a laesióban.

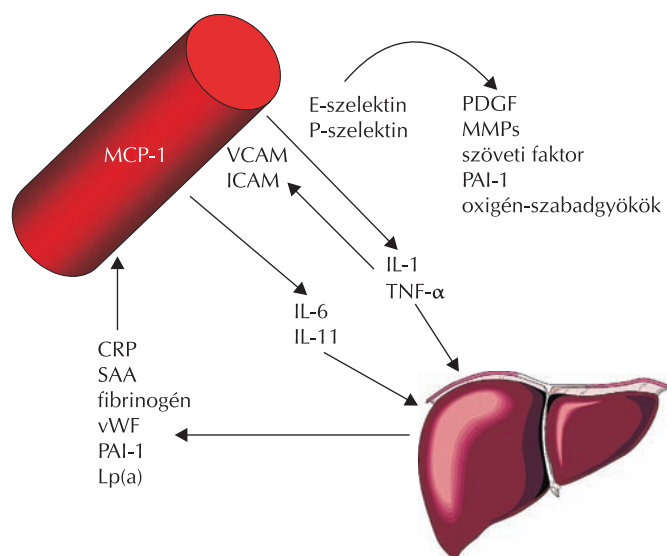
Az előbbiekből önként felvetődik az a kérdés, hogy ha a fenti gyulladásos faktorok és adhézión molekulák az atherosclerosis kezdeti lépését jelentik, ezek hogyan módosulnak, hogyan változnak az atherosclerosisra rendelkező vagy atherosclerosisra különösen veszélyeztetett betegcsoportban. A Physicians' Health tanulmány 14 916 egészséges személy vizsgálata során azt igazolta, hogy a szolúbilis ICAM-1 szintje magasabb volt azoknál az egyéneknél, akiknek az anamnézisében korábbi akut myocardialis infarctus szerepelt. A legmagasabb kvartilisbe tartozó ICAM-1 1,8-szeres kockázatfokozódást jelentett az alacsonyabb kvartilisbe tartozókhoz képest (9).

Az ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) tanulmányban a legmagasabb kvartilisbe tartozók coronariabetegség-rizikója 5,5-szer nagyobb volt, mint az alacsonyabb kvartilisbe tartozóké (10).

A Women's Health tanulmányban a jövőbeni cardiovascularis esemény rizikója 2,6-szer nagyobb volt a legmagasabb kvartilisbe tartozó ICAM-1-csoportban a legalacsonyabbhoz képest (11). A szolúbilis VCAM-1 a Phisicians' Health és az ARIC tanulmányban nem volt szignifikáns előrejelzője a cardiovascularis eseményeknek egészséges egyénekben (9, 10).

1. ÁBRA

Adhézión molekulák felszabadulása érsérülés következtében

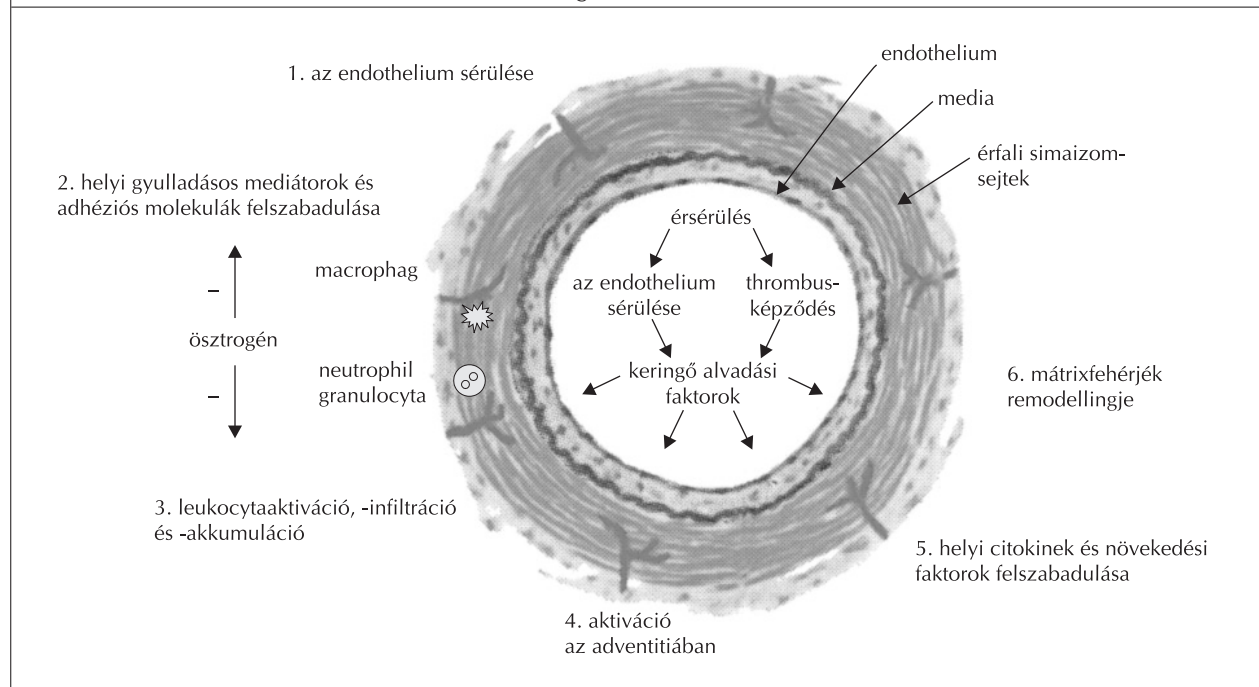


VCAM-1: vascularis adhézión molekula 1; ICAM-1: intercelluláris adhézión molekula 1; MCP1: monocyta kemoattraktáns protein 1; TNF- α : tumornekrózis-faktor α ; Lp(a): lipoprotein a; CRP: C-reaktív protein; IL-1: interleukin 1; IL-6: interleukin 6; IL-11: interleukin 11; PAI-1: plazminogénaktivátor-inhibitor; SAA: szérúm amiloid A; vWF: von Willebrand-faktor; MMPs: mátrixmetalloproteázok; PDGF: thrombocyta eredetű növekedési faktor

Más tanulmányban a coronariabetegekben a legmagasabb kvartilisbe tartozóknál több mint kétszeres volt a halálozás a legalacsonyabb kvartilisbe tartozókhoz képest, 1246, coronariabeteg prospektív vizsgálata so-

2. ÁBRA

Az érsérülésre adott korai válaszreakciók és az ösztrogén hatása



rán (12). A VCAM-1 cardiovascularis rizikó szempontjából azért különbözhet az ICAM-1-től, mert az ICAM-1-et számos sejt, leukocyták, fibroblastok expresszálják, míg a VCAM-1 főleg az atheroscleroticus plakk felszínére lokalizálódik. Ez is magyarázza azt, hogy egészségesekben miért nem jelent megfelelő biomarkert az atherosclerosis progressziójának megítélésére.

Az adhéziós molekulák szintjének csökkenése preventív hatású az érlemezés kialakulása szempontjából, míg már kialakult plakk esetén egyes adhéziós molekulák szintjének csökkenése a plakk instabilitásának irányába hat.

A TNF- α a cardiovascularis esemény előrejelzője egészségesekben és cardiovascularis betegségben. Ezt bizonyította a CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial) (13). Az interleukin-6 jelentős szerepet játszik abban, hogy a lokális gyulladásos válasz generalizálódjon. Számos tanulmány bizonyította, hogy az IL-6 növeli a cardiovascularis rizikót, amely a legmagasabb kvartilisbe tartozó IL-6-tal rendelkező egyéneknél 2,3–2,7-szeresére nő (11, 14). A cardiovascularis biomarkerek közül a CRP a legjobban jellemzett. Az előbb említett biomarkerek szerepét klinikai vizsgálatokkal kevésbé támasztották alá. Ez részben a meghatározások standardizálásának hiányával, részben a biomarkerek instabilitásával, rövid életidejével magyarázható. A cardiovascularis kockázat egyéb markereihez viszonyítva is a CRP az egyik legjobb. A Women's Health Study vizsgálata alapján jobban jelzi a cardiovascularis rizikót, mint a koleszterin és a HDL (nagy denzitású lipoprotein) aránya (11).

A posztmenopauzális hormonpótlás hatásai az atherosclerosis biomarkereire

Felvetődik az a kérdés, hogy a rendelkezésre álló posztmenopauzális hormonpótló szerek hogyan képesek befolyásolni ezeket a biomarkereket. Hét, randomizált, kontrollált vizsgálat mintegy 942 egyén bevonásával azt mutatta, hogy az E-szelektin 15%-kal csökkent a hormonpótló kezelés után. A PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial), PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis), ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial) tanulmányok is ezt támasztották alá (15–17). Az ERA tanulmány arra is felhívta a figyelmet, hogy az ösztrogénreceptor-polimorfizmus is szerepet játszhat az E-szelektin-csökkenés mértékében (17). Négy tanulmány mintegy 101 beteg vizsgálata során azt bizonyította, hogy az MCP-1 17,6%-kal csökken a hormonpótló kezelést követően (18–21) (2. ábra).

Az adhéziós molekulák szintjének csökkenése preventív hatású az érlemezés kialakulása szempontjából, míg a már kialakult plakk esetén egyes adhéziós molekulák szintjének csökkenése a plakk instabilitásának irányába hat.

A CRP-szint növekedése a hormonterápia hatására

Az említett biomarkerek csökkenése mellett a tanulmányok arra is felhívják a figyelmet, hogy a legjobban jellemzett cardiovascularis biomarker, a CRP szintje növekszik a posztmenopauzális hormonkezelést követően. Az egyes tanulmányok vizsgálata alapján a CRP-növekedés mértéke átlagosan mintegy 58%. A Women's Health Initiative Observational Studyban 63%-os, az ERA tanulmányban 31%-os, a PEPI tanulmányban 81%-os CRP-emelkedést észleltek (15, 17, 22). Érdekes, hogy a CRP-szint emelkedését nem kísérte az interleukin-6, az E-szelektin, a fibrinogén és más akutfázis-proteinek szintjének emelkedése (22). Ezt más tanulmányok is megerősítették (23, 24). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a hormonkezelés CRP-szintet emelő hatása nem generalizált proinflammatorikus hatással, hanem másodlagos mechanizmussal magyarázható (22). Mivel elsősorban a per os alkalmazott készítményeknél jelentkezik ez a hatás, hátterében a májon keresztül érvényesülő first pass effektus állhat. Ezt erősíti az is, hogy a transdermalisan alkalmazott ösztradiol nem vált ki CRP-szintet emelő hatást (25). Mivel a CRP az irodalom szerint nem csupán markere az érlemezést kísérő krónikus gyulladásnak, hanem valószínűleg aktíván részt is vesz a gyulladás fenntartásában, szintjének emelkedése a hormonterápiát követően kedvezőtlen az érlemezés kialakulása szempontjából. Ugyanakkor ismertek olyan irodalmi adatok is, amelyek a CRP módosult formáját kimondottan preventívnek találták állatkísérletes modellekben (26). Önmagában a CRP szintjének változásából tehát nem vonható le közvetlen következtetés az érlemezés folyamatára. Általában véve elmondható, hogy az egyes biomarkerek pillanatnyi szintje nem jellemzi megfelelően az időben elhúzódó, változó karakterisztikájú krónikus gyulladásos folyamatot, amelynek számos komponense a mai napig tisztázatlan.

A cardiovascularis kockázati tényezők változása menopauza után

Az eredmények arra utalnak, hogy a posztmenopauzális hormonterápia részben kedvező hatást fejt ki az atherosclerosis előidéző gyulladásos folyamatokra, részben önmaga is bizonyos gyulladásos markerek növekedését okozza. Ez azért is fontos, mert a menopauzát követően kimutatható egyéb cardiovascularis rizikófaktorok fokozódása.

Testsúly és testtömegindex

Progetto és munkatársai 49 122 nő vizsgálata során azt észlelték, hogy a kor előrehaladtával a BMI (testtömegindex) növekedett. Ez a BMI-növekedés kifejezetten volt a kevésbé képzeteknél, a nemdohányzóknál és a hormonpótlást korábban nem használó nőknél

(27). A testsúlyváltozás is hatással van a lipideltérésekre, de menopauzát követően megfigyelhető a HDL-szint csökkenése, a triglicerid- és LDL-koleszterinszint emelkedése is.

Lipidszintek

A hormonterápia hatására a HDL-szint emelkedik, aminek hátterében a hepaticus lipázra kifejtett hatás áll. Ezenkívül az LDL mennyisége is csökken (28). Ezek eredményeként az ösztrogén hatására HDL-szint-emelkedés, valamint az LDL-oxidáció gátlása figyelhető meg. Az ösztrogén interferál az oxidált LDL-lel, így meggátolja, hogy a monocyták és a szöveti macrophagok felvegyék. Az ösztrogén a trigliceridszint növekedését váltja ki, és az egyik leghatékonyabb Lp(a)-csökkentő szer (28). Az ösztrogén lipidekre gyakorolt hatását igazolja az is, hogy ösztrogénhiányban a koleszterinszint, az LDL- és az Lp(a)-szint növekedése, valamint a HDL-szint csökkenése figyelhető meg (29).

A progesztin csökkenti a HDL-szintet. Ezt a hatását a hepaticus lipáz aktivitásváltozásán keresztül éri el. Az ösztrogén és a gesztrogén nem fejt ki szignifikáns hatást a trigliceridszintre (30).

A nagy denzitású lipoprotein minősége

A HDL szintjének emelkedése alapján a cardiovascularis kockázat csökkenésére lehetett volna számítani, azonban a kedvező hatás a nagy, prospektív tanulmányokban elmaradt. Ennek egyik oka a HDL minőségének változása lehet. Az orális ösztrogénkészítmények megemelik a szérum amiloid A (SAA) szintjét, és annak a HDL-hez kötődését segítik elő. Ez csökkenti a HDL általi reverz koleszterintranszport hatékonyságát, és rontja a HDL antioxidáns képességét. Mivel az SAA-t tartalmazó HDL-t a máj csak kisebb mértékben képes felvenni, a HDL szérumszintje megemelkedik. Így a HDL-szint emelkedése nem jelent fokozott védelmet az érelmeszesedés kialakulásával szemben, sőt, a HDL-ben bekövetkező változások proatherogen hatásúak (31).

Véralvadási paraméterek

A lipideltéréseken kívül az atherosclerosis szempontjából fontos alvadási tényezők változása is bekövetkezik menopauzában: nő a fibrinogénszint, a plazminogén-aktivátor-inhibitor (PAI-1), a VII-es faktor és az antithrombin-III-szintje (32). Az ösztrogénpótlás a plazminogénszint, a trombocytaszám, a VII-es, IX-es, XI-es faktor, a protein C, valamint a von Willebrand-faktor szintjének növekedését eredményezi, ezzel szemben hatására csökken a fibrinogénszint, az antithrombin-III-szint, a protrombinidő, szöveti plazminogénaktivátorszint, a PAI-1-szint és a trombocytáaggregáció.

Az ösztrogén alkalmazása tehát fokozhatja a mélyvénás thrombosis kockázatát. Az alkalmazás első évében a legnagyobb a rizikó, majd három év múlva a kontrollhoz képest szignifikáns változást nem tudtak kimutatni (33, 34).

Vérnyomás

Az életkor előrehaladtával a szisztolés vérnyomás mindkét nemben nő (35). Negyven év alatt a nők szisztolés vérnyomása alacsonyabb, mint a férfiaké. Ezt követően a szisztolés és a diasztolés vérnyomás is magasabb nőknél (36). Ötven év felett a nők vérnyomás-emelkedése az ösztrogénhiány miatt sokkal kifejezettebb, mint a férfiaké.

A hormonterápia, egyes megfigyelések szerint, nem változtatja meg a vérnyomást (37). Mások ellenben arra hívják fel a figyelmet, hogy placebokontrollált tanulmányokban a hormonterápia mind hypertóniás, menopauza utáni, mind normotenzív, menopauza utáni nők esetében csökkentette a szisztolés és a diasztolés vérnyomást (38).

Az ösztrogén előbb említett hatásai az aorta véráramlására gyakorolt hatásával, a perifériás vascularis rezisztencia csökkentésével, a carotis interna és a középnagy agyi erek ellenállásának csökkentésével magyarázhatók (39, 40). Ezenkívül az ösztrogén fokozza az endogén relaxálófaktor, a nitrogén-monoxid biológiai aktivitását, és csökkenti az ACE (angiotenzinkonvertáló enzim) aktivitását (41, 42). Ezek az ösztrogénhatások együttesen idézik elő a vérnyomás csökkenését.

A cardiovascularis események gyakoriságának változása a hormonterápia hatására

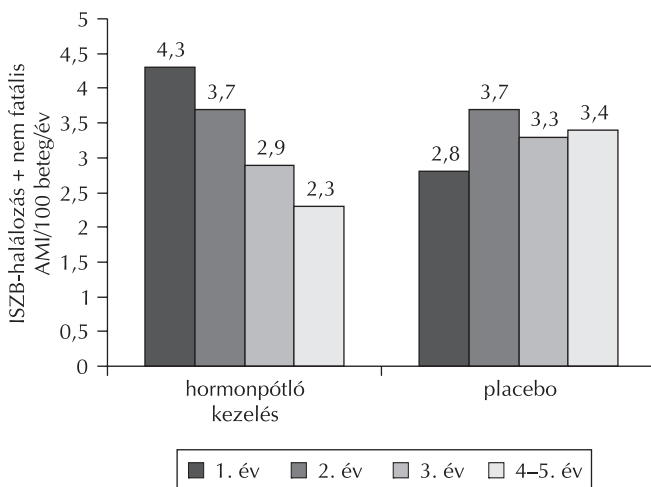
Az előbb említett, cardiovascularis rizikófaktorokra kifejtett, kedvező hatás azt sugallja, hogy a menopauzát követő hormonterápia csökkenti a szív-érrendszeri kockázatot. Ezzel szemben a HERS (Heart Estrogen/Progestin Replacement Study) – randomizált, placebo-kontrollált tanulmány – azt igazolta, hogy az átlagosan 67 éves, ischaemiás szívbetegségben szenvedő, menopauza utáni nőbetegeknél a konjugált ösztrogén és a medroxi-progeszteron-acetát alkalmazása az első két évben növelte a cardiovascularis események gyakoriságát. A harmadik évtől volt megfigyelhető a kezelt csoportban az események csökkenése (43) (3. ábra).

A HERS tanulmány kritikáját jelenti az, hogy a tervezett 4,75 év helyett csak 4,1 év volt a követési idő, valamint hogy a kontrollcsoportban várt 5%-os cardiovascularis eseménycsökkenés csak 3,3% volt, ami a

A posztmenopauzális hormonterápia részben kedvező hatást fejt ki az atherosclerosiszt előidéző gyulladásos folyamatokra, részben önmaga is bizonyos gyulladásos markerek felszaporodását okozza.

3. ÁBRA

A cardiovascularis kockázat időbeli alakulása a HERS II és a WHI tanulmányokban. Machens és munkatársai nyomán (45)



ISZB: ischaemiás szívbetege; AMI: akut myocardialis infarctus

vizsgálat statisztikai erejét csökkenti. Ebben a tanulmányban 362, definitív érbetegén végzett alcsoport-vizsgálat arra hívta fel a figyelmet, hogy a 4,1 éves követés során a carotisok B módú ultrahangvizsgálattal mért intima-media vastagsága csökkent a nem kezelt csoporthoz képest, de ez a csökkenés nem volt szignifikáns (44). A HERS folytatásaként tervezett HERS II vizsgálatot átlagosan 6,8 éves követés után felfüggesztették a cardiovascularis események gyakoriságának emelkedése miatt.

A Women's Health Initiative (WHI) tanulmányba a HERS-szel szemben olyan nőt vontak be, akiknél ischaemiás szívbetege a bevonáskor nem volt ismert.

Az ösztrogén- és progeszteronkarba bevont 16 608 nő átlagéletkora 63,2 év volt. Nem tapasztaltak szignifikáns csökkenést a cardiovascularis megbetegedések és az alsó végtagi artériás érszűkület előfordulásában sem az összes bevont résztvevő esetén, sem azoknál, akiknél a terápia megkezdésekor még nem volt kialakult érbetegség, sőt, a cardiovascularis események számának (3. ábra), illetve az emlőrák előfordulási gyakoriságának növekedése miatt a viz-

sgálatot a tervezett befejezés előtt leállították. A széles körben publikált negatív eredmények évekre visszavetették a hormonterápia népszerűségét.

A WHI vizsgálatnál kapcsolatban számos, fontos kritikai észrevételt tartalmazó közlemény jelent meg. A HERS-hez hasonlóan a bevont nők átlagéletkora magas volt, így a kapott eredmények nem vetíthetők ki a posztmenopauzális női átlagpopulációra, különösen a menopauzát követő évekre. A bevonáshoz képest igen nagy volt az időközben kiesett betegek száma, ami a vizsgálat statisztikai erejét csökkenti. Bár a szerzők egészséges női populációról beszéltek, az utólagos

adatfeldolgozásból kiderül, hogy sokaknak a bevonáskor szedett gyógyszerei már meglévő cardiovascularis betegségekre utaltak, és a magas átlagéletkor is valószínűsíti a már meglévő érbetegséget. Kritikával illették az alkalmazott biostatistikai módszereket is (45).

Ezzel szemben az Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trialban (EPAT) ösztradiol adása mellett nemhogy fokozódott, hanem inkább csökkent a carotis intima-media vastagsága a bevont posztmenopauzális, de atherosclerosisban nem szenvedő nők esetében. A szerzők szerint az ösztrogénterápia kedvező az atherosclerosis kialakulásának megelőzésében, de nincs kifejezett hatással a már kifejlődött érlemeződésre (46). Ennek magyarázata lehet a szérumban a mátrixmetalloproteinázok szintjének növekedése a hormonpótlást követően, amely a már kialakult plakkot destabilizálja. Ugyancsak a plakk sérülékenységét növeli bizonyos adhéziós molekulák szintjének csökkenése (47). Csökkent glükóztolerancia és 2-es típusú diabetes mellitus esetén a posztmenopauzális hormonterápia szignifikánsan fokozta az angiográfiával meghatározott coronariaatherosclerosis progresszióját, valamint növelte a gyulladásos markerek szintjét, így ebben a betegcsoportban a hormonpótlás nem ajánlott (48).

Genetikai tényezők hatása a hormonterápia hatékonyságára

Apolipoprotein E-polimorfizmusok

Lehtimäki és munkatársai 141 beteg öt éves követése során 61 beteget ösztradiol-valeáttal és progesztin kombinációval, 40 beteget ösztradiol-valeáttal kezeltek, és 40 beteg alkotta a kontrollcsoportot. Az abdominális aorta és a carotisok ultrahangvizsgálatával tanulmányozták az atherosclerosis progresszióját. Azoknál az egyéneknél, akik apolipoprotein E (apoE) -negatívak voltak, a kontrollcsoportban szignifikánsan nagyobb volt az atherosclerosis progressziója, mint a kezelt csoportokban, míg az apoE4-pozitív egyéneknél nem volt szignifikáns különbség (49). Ez a vizsgálat hívja fel a figyelmet arra, hogy a hormonterápia hatékonysága függhet a genetikai háttértől is.

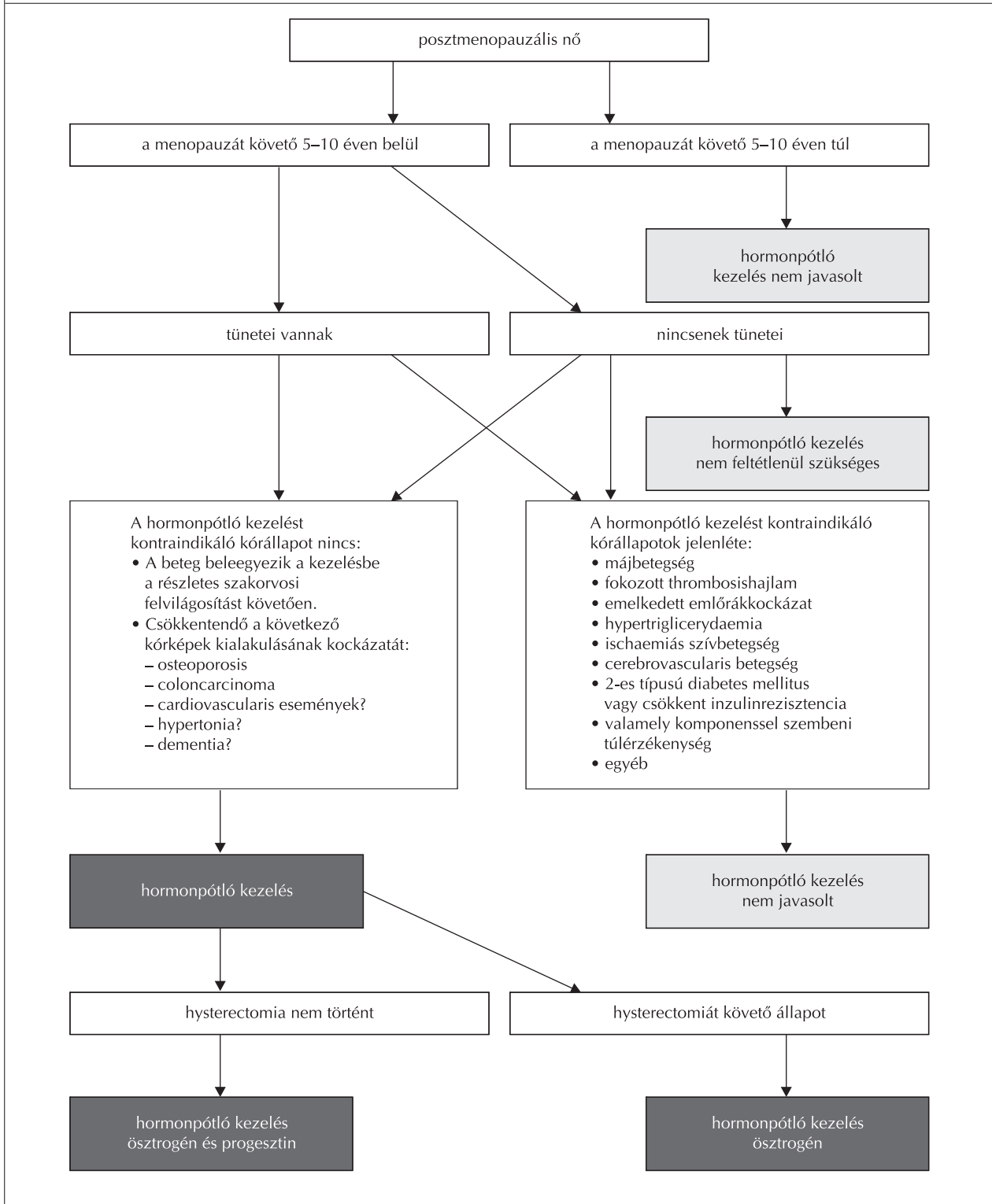
Ösztrogénreceptor-izoformok endothelialis sejtekben

Az ösztrogén előbb említett hatásainak a hátterében az ösztrogénreceptoroknak jelentős szerepe van. A korábbi vizsgálatok két ösztrogénreceptor-izoformot mutattak ki az endothel felszínén: α - és β -receptort. Először az α -receptort írták le, később ismerték fel a β -receptort. Az ösztrogén alkalmazása az első két órán belül az α -receptor down regulációját hozza létre (50). Hasonló elváltozást észleltek uterusban és emlőcarcinomasejtkultúrán is (51). A hormon adását követően hat órával az α -receptor szintjének növekedése figyelhető meg.

Ösztrogén alkalmazása fokozhatja a mélyvénás thrombosis kockázatát.

4. ÁBRA

A hormonpótló kezelés alkalmazásának algoritmus



Ezt bizonyítja az a kísérlet is, amelyben ösztrogén β - és α -receptorra génkiütött állatokat vizsgáltak, és összehasonlították az ösztradiol hatását az α - és β -receptort hordozó állatokkal. A vizsgálat azt mutatta, hogy az ösztrogénreceptor- β hiánya esetén, valamint a vad típusban megfigyelhető az ösztradiol reendotelizációt

és az endothel nitrogén-monoxid-termelését fokozó hatása, míg az ösztrogénreceptor- α hiánya esetén ez a hatás elmarad. Ez a kísérlet is arra utal, hogy az ösztradiol hatását az ösztrogénreceptor- α közvetíti. Az endothelsejtek felszínén az ösztrogénreceptor- α két részét lehet elkülöníteni immunoreaktív módszer-

rel (52): egy 66 kDa-os és egy 45 kDa-os részt, amelyek egymástól függetlenül hozzák létre a genom stimulálását vagy a gyors szignálválaszt (53).

Egyéb genetikai tényezők

Az ösztrogénreceptorokon kívül a hatásban szerepet játszanak a nukleáris receptorok egyéb kovariánsai is. Ezenkívül az atherosclerosisban szerepet játszó monocyták, macrophagok, lymphocyták és simaizomsejtek ösztrogénreceptorainak változásai is hozzájárulhatnak a folyamathoz.

A hormonterápia gyakorlati kérdései

Az alkalmazott hormonkészítmények szerteágazó hatásai miatt a fentiekben ismertetett eredményekből a mai napig nehéz egyértelmű, a mindennapi orvosi gyakorlatban alkalmazható következtetéseket levonni. Bár

A hormonpótlás különösen indokolt minden olyan esetben, amikor a petefészek-működés a menopauza átlagos idejét megelőzően szűnik meg, azaz 51 éves kor előtt.

az álláspontok nem egységesek, a következőkben megpróbálunk gyakorlati útmutatást adni a posztmenopauzális hormonterápia alkalmazását illetően, kiemelve annak cardiovascularis prevencióban betöltött helyét.

A hormonpótlás különösen indokolt minden olyan esetben, amikor a petefészek-működés a menopauza átlagos idejét megelőzően szűnik meg, azaz 51 éves kor előtt. A hormonpótlást a menopauzát követő 5–10 évben kell megkezdeni. Javasolt a pótlás vazomotoros tünetek, illetve az ehhez társuló alvászavarok, atrophias vaginitis, osteoporosis esetén. Igazoltan csökkenti a vastagbél-carcinoma kialakulásának kockázatát.

A hormonpótlás időtartama nem korlátozott, ha nincs panasz vagy mellékhatás, illetve nem alakul ki kontraindikációt jelentő állapot. A legkisebb hatásos dózis javasolt, de közvetlenül a korai menopauza, illetve a menopauza kialakulását követően magasabb dózisok ajánlottak, amelyeket aztán fokozatosan érdemes csökkenteni. Orális készítmény nem javasolt májbetegség, epekövesség, emelkedett trigliceridszint, vénás thrombosisra való fokozott hajlam, sarlósejtes vérszegénység, porphyriák és emlőrák emelkedett kockázata, valamint 2-es típusú diabetes mellitus vagy csökkent glükóztolerancia esetén.

A szekunder prevenció vizsgálatok alapján hormonpótlás nem javasolt már kialakult ischaemiás szívbeteg-

ség, stroke és egyéb artériás érszűkület esetén, ugyanakkor kedvező hatás várható, ha még nem alakult ki érszűkület, azaz primer prevencióban. Az alkalmazott készítmény kiválasztása a szakorvos feladata, és a kezelés megválasztásakor mindig az adott beteg egyéni kockázati tényezői a mérvadók (54) (4. ábra).

Összegzés

A menopauzát követő hormonterápia hatása nagyon sok tényezőtől függ. E tényezők ismeretében tudjuk megítélni, hogy a cardiovascularis kockázat szempontjából mikor kedvező és milyen esetekben káros a menopauzális hormonpótló kezelés. A kezelés során figyelemmel kell lenni arra, hogy egyéb, nem kívánt mellékhatások is jelentkezhetnek, például endometrium-hyperplasia, amely mintegy 25–30%-ban carcinomává alakulhat (55). Az emlőcarcinoma gyakoriságának változásával kapcsolatban ellentmondásosak az eredmények. Az eddigi vizsgálatok alapján elfogadhatóbbnak tűnik az a nézet, amely szerint az ösztrogén sem önmagában, sem kombinált készítményben nem befolyásolja az emlőrák kialakulásának kockázatát, az egy éven belül diagnosztizált emlőrákok pedig biztosan már meglévő, in situ carcinomákból alakulnak ki (54).

A fentieket mérlegelve, az ösztrogén és a gesztagének hatásainak és mellékhatásainak ismeretében, körültekintő kivizsgálást követően lehet elkezdni a hormonterápiát, amely így nemcsak a cardiovascularis szövődeményeket csökkentheti, hanem a – menopauzát követően a nők jelentős százalékát érintő – osteoporosis kialakulását is.

Az atherosclerosis születésünktől kezdődő folyamat, amely nőkben a menopauzát követően jelentősen felgyorsul, és ez a cerebrovascularis, coronaria- és perifériás érbetegségek nagy arányú kialakulásához vezet (56).

A megelőzés egyik alternatíváját jelenti a szokványos rizikótényezők csökkentésén kívül a megfelelő individuális hormonterápia. Ennek érdekében a menopauzát követő, lehetőleg öt, legkésőbb 10 éven belül megkezdett hormonpótlás indokolt – kontraindikáló tényezők hiányában –, különösen azoknak a nőknek az esetében, akiknél klinikailag észlelhető érelmeszesedés még nem alakult ki, de kifejezett vazomotoros tünetek vannak.

A cardiovascularis megbetegedések szempontjából a hormonpótló kezelésnek tehát elsősorban a primer prevencióban van szerepe válogatott betegeken, a már kialakult érelmeszesedés progressziójának csökkentésére kevésbé alkalmas. Ha élni tudunk a bővülő lehetőségekkel, csökkenteni lehet a menopauza után fellépő vascularis szövődemények gyakoriságát.

IRODALOM

1. Am Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2003 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
2. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:933–41.
3. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than non-users? *Am J Epidemiol* 1996;143:971–8.
4. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273–84.
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and

- Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
7. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
8. Zwaka TP, Hennekens CH, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.
9. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
10. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96:4219-25.
11. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
12. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-42.
13. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
14. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001;286:2107-13.
15. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-22.
16. Störk S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17 β -estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2002;165:301-7.
17. Herrington DM, Howard TD, Brosnihan KB, et al. Common estrogen receptor polymorphism augments effects of hormone replacement therapy on E-selectin but not C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1879-82.
18. Koh KK, Jin DK, Yang SH, et al. Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:1961-6.
19. Störk S, Baumann K, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17 β -estradiol on MCP-1 serum levels in postmenopausal women. *Cardiovasc Res* 2002;53:642-9.
20. Koh KK, Ahn JY, Kang MH, et al. Effects of hormone replacement therapy on plaque stability, inflammation, and fibrinolysis in hypertensive or overweight postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2001;88:1423-6.
21. Koh KK, Son JW, Ahn JY, et al. Effect of hormone replacement therapy on nitric oxide bioactivity and monocyte chemoattractant protein-1 levels. *Int J Cardiol* 2001;81:43-50.
22. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-7.
23. Zanger D, Yang BK, Ardans J, et al. Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1797-802.
24. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxy-progesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2002;105:1436-9.
25. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1358-63.
26. Schwedler SB, Amann K, Wernicke K, et al. Native C-reactive protein increases whereas modified C-reactive protein reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *J Circulation* 2005;112:1016-23.
27. Progetto Menopausa Italian Study Group. Determinants of body mass index in women around menopause attending menopause clinics in Italy. *Climacteric* 2003;6:67-74.
28. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective. *Postgrad Med J* 2001;77:292-304.
29. Folsom AR, McGovern PG, Nabulsi AA, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins associated with starting or stopping postmenopausal hormone replacement therapy. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am Heart J* 1996;132:952-8.
30. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;328:1069-75.
31. Herrington DM, Parks JS. Estrogen and HDL. All that glitter is not gold. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1741-2.
32. Meade TW. Hormone replacement therapy and haemostatic function. *Thromb Haemost* 1997;78:765-9.
33. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-3.
34. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.
35. Marigliano V, Scuteri A. Senile hypertension as a chronogenetic disease. In: Marigliano V, Scuteri A (eds.). *Senile Hypertension '95*. Florence: Cesi; 1997. p. 1-23.
36. Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension* 2005;46:249-54.
37. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:189-203.
38. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, et al. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991;338:839-42.
39. Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, et al. Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1226-32.
40. Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998;104:552-8.
41. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998;98:1158-63.
42. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2001;8:210-5.
43. Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, et al. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease: HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1692-7.
44. Lehtimäki T, Dastidar P, Jokela H, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on atherosclerosis progression in postmenopausal women relates to functional apolipoprotein e genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4147-53.
45. Machens K, Schmidt-Gollwitzer K. Issues to debate on the Women's Health Initiative (WHI) study. Hormone replacement therapy: an epidemiological dilemma? *Hum Reprod* 2003;18:1992-9.
46. Hodis H, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. *Ann Intern Med* 2001;135:939-53.
47. Cheifetz RL. Cardiovascular disease: hormone replacement therapy and the window of opportunity. *Cardiovasc J S Afr* 2005;16:229-30.
48. Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004;110:201-6.
49. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999;20:358-417.
50. Ithionkhan CE, Chambliss KL, Gibson LL, et al. Estrogen causes dynamic alterations in endothelial estrogen receptor expression. *Circ Res* 2002;91:814-20.
51. Bouchet L, Krust A, Dupont S, et al. Estradiol accelerates reendothelialisation in mouse carotid artery through estrogen receptor- α but not estrogen receptor- β . *Circulation* 2001;103:423-8.
52. Darblade B, Pendaries C, Krust A, et al. Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the α -, but not β -, estrogen receptor. *Circ Res* 2002;90:413-9.
53. Russell KS, Haynes MP, Sinha D, et al. Human vascular endothelial cells contain membrane binding sites for estradiol, which mediate rapid intracellular signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:5930-5.
54. Cheifetz RL. Hormone replacement therapy – differing guidelines. *S Afr Med J* 2005;95:232-9.
55. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* 1992;3:433-9.
56. Cho L, Mukherjee D. Hormone replacement therapy and secondary cardiovascular prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Cardiology* 2005;104:143-7.